

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2004. 04. 09

申 请 号： 200410030849X

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种治疗艾滋病的中药制剂及其加工方法

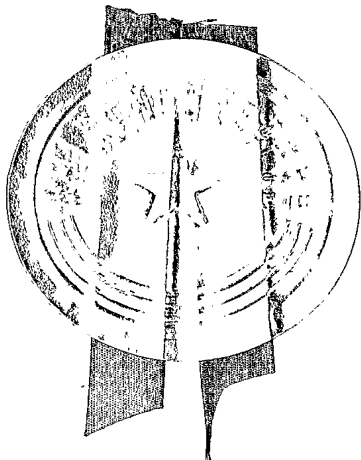
申 请 人： 北京奇杰源医药科技发展有限公司

发明人或设计人： 赖祖琴、黄绪怀

REC'D 04 AUG 2004

WIPO

PCT



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 6 月 16 日

权 利 要 求 书

1、一种治疗艾滋病的中药制剂，其特征在于：所述药剂由下述原料按其重量比制备而成：

老鹤草	120—150
黄芪	120—150
龙葵	120—200
金银花	120—200
木棉花	60—100
诃子	40—60
白花蛇舌草	80—150
石榴皮	40—60
糯稻根	150—200
菱角	80—150。

2、根据权利要求 1 所述的治疗艾滋病的中药制剂，其特征在于：所述药剂由下述原料按重量比制备而成：

老鹤草	180
黄芪	180
龙葵	180
金银花	180
木棉花	120
诃子	90
白花蛇舌草	180
石榴皮	90
糯稻根	300
菱角	180；

将上述原料使用片剂制剂工艺制备成片剂。

3、根据权利要求 1 所述的治疗艾滋病的中药制剂，其特征在于：所述药剂由下述原料按重量比制备而成：

老鹤草	120—150
黄芪	120—150
龙葵	120—200
金银花	120—200

木棉花	60—100
诃子	40—60
白花蛇舌草	80—150
石榴皮	40—60
糯稻根	150—200
菱角	80—150
瓜蒌皮	40—60
柴胡	60—100
香薷	40—60
甘草	60—80
鸡血藤	120—150
红花	40—60
银杏叶	40—60
马齿苋	60—120
胡连	40—60
全蝎	28—40;

将上述原料使用片剂制剂工艺制备成片剂。

4、一种治疗艾滋病的中药片剂的加工方法，其特征在于：以中草药老鹳草、金银花、瓜蒌皮、柴胡、香薷、石榴皮、黄芪、甘草、木棉花、鸡血藤、红花、糯稻根、诃子、白花蛇舌草、菱角、银杏叶、马齿苋、胡黄连、龙葵、全蝎为原料，制作步骤如下：

A、将提挥发油的药材（老鹳草、柴胡、香薷、金银花）剪切成2—5厘米长，将细粉药材全蝎粉碎成细粉备用；

B、将提挥发油的药材，提油5小时，蒸馏后的水溶液另器收集；挥发油用环糊精包合，备用；

C、石榴皮等其余15味，与上述提取过挥发油的药渣加水煎煮二次，第一次加10倍量水，第二次加8倍量水，每次2小时，合并煎液，滤过（160—180目），滤液与上述水溶液合并，浓缩至相对密度约为1.30（50℃测量），加入全蝎粉及环糊精的包合物，减压浓缩（65℃—75℃）至干，粉碎，制成浸膏粉。

D、浸膏粉中加适量16%湿淀粉，混合均匀，加95%乙醇，过16目筛制粒，过14目筛整粒，干燥（60℃以下），加1%的硬脂酸镁，压制成1000片，包衣即得。

一种治疗艾滋病的中药制剂及其加工方法

技术领域

本发明涉及一种治疗艾滋病的中药制剂及其加工方法，该药剂是多靶点的用药，既有提高机体免疫功能的药物，兼有抗病毒的药物，还有抗感染，抗肿瘤的药物三效合用，早期艾滋病患者服用，可控制或逆转艾滋病的进展，中期患者服用能阻止免疫系统继续受损，并能恢复及增强免疫功能，晚期服用，能控制并发症的发展，诸药相协，达到治疗正祛邪的目的。

背景技术

艾滋病尽管临床表现复杂，但其致病原因不外内因与外因两个方面。外因多由邪毒、瘡气传染；内因多因脏腑气血虚极，但外邪主要是人体先有内虚，而通过内因起作用。同时，痰饮和淤血既是艾滋病脏腑气血功能失调所形成的病理产物，反过来又成为致病因素而引起艾滋病并发痰核、瘰癧及恶性肿瘤的产生。由于本病是一种全身性病病，因此在其致病原因中更偏重于内因的作用。

中国专利 97119177.8 公开了一种治疗爱滋病的中草药，主要含有天花粉、苦瓜、蒲公英、白头翁、甘草、半天雷、黄芪、马宝、银花、大青叶、黄芩、野山参、羚羊角、石上莲外，还含有水上飞、深山吊云草、七星剑（小号）、一朵云（大号），并采用动物咀嚼反刍法制备这种治疗艾滋病的中草药，撷取动植物体内纯天然精华物质，用高科技设备及先进技术提炼，能抑制艾滋病毒的繁殖，提高人体抗体能力，增加肾上腺皮质、性腺及细胞免疫功能。但是该药物的疗效不理想，制作方法不适于工业化生产。因此，需要提出一种新的治疗艾滋病的中草药制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种治疗艾滋病的中药制剂，该药剂多靶点的用药，既有提高机体免疫功能的药物，兼有抗病毒的药物，还有抗感染，抗肿瘤的药物三效合用，早期艾滋病患者服用，可控制或逆转艾滋病的进展，中期患者服用能阻止免疫系统继续受损，并能恢复及增强免疫功能，晚期服用，能控制并发症的发展，诸药相协，达到治疗正祛邪的目的。

本发明的目的是这样实现的：一种治疗艾滋病的中药制剂，其特征在于：所述药剂由下述原料按其重量比制备而成：

老鹳草	120—150
黄芪	120—150
龙葵	120—200
金银花	120—200
木棉花	60—100

诃子	40—60
白花蛇舌草	80—150
石榴皮	40—60
糯稻根	150—200
菱角	80—150。

一种治疗艾滋病的中药片剂的加工方法，以中草药老鹳草、金银花、瓜蒌皮、柴胡、香薷、石榴皮、黄芪、甘草、木棉花、鸡血藤、红花、糯稻根、诃子、白花蛇舌草、菱角、银杏叶、马齿苋、胡黄连、龙葵、全蝎为原料，制作步骤如下：

A、将提挥发油的药材（老鹳草、柴胡、香薷、金银花）剪切成2—5厘米长，将细粉药材全蝎粉碎成细粉备用；

B、将提挥发油的药材，提油5小时，蒸馏后的水溶液另器收集；挥发油用环糊精包合，备用；

C、石榴皮等其余15味，与上述提取过挥发油的药渣加水煎煮二次，第一次加10倍量水，第二次加8倍量水，每次2小时，合并煎液，滤过（160—180目），滤液与上述水溶液合并，浓缩至相对密度约为1.30（50℃测量），加入全蝎粉及环糊精的包合物，减压浓缩（65℃—75℃）至干，粉碎，制成浸膏粉。

D、浸膏粉中加适量16%湿淀粉，混合均匀，加95%乙醇，过16目筛制粒，过14目筛整粒，干燥（60℃以下），加1%的硬脂酸镁，压制成1000片，包衣即得。

在本发明中，金银花为清热解毒、补益疗风、不伤正气，为君药。黄芪益气固表，糯稻根健脾养胃为臣药，辅助君药促进抗体生成，增加抗病毒能力，激活T淋巴细胞及吞噬细胞之功能，增强免疫活力。邪毒入侵肌体后，引起久居耗竭正气，引起阴阳失调，气血虚损，病虚肆起，因此选用老鹳草、龙葵、白花蛇舌草祛风活血，清上焦之热，这一类清热解毒之品为佐药，组成解毒祛邪之师，协助君药达到驱除邪毒之功。邪毒入侵肌体，使肌体阴阳失衡，脾胃受纳呆滞，选用木棉花、诃子、石榴皮、菱角为使药，益气健脾、和胃止泻，促进脾胃水湿运化功能，从而增进食欲，体现中医脾胃是人体生命之源。增强人体正气和抗病能力。

中医治疗艾滋病，是从人体的观念出发，故在本发明中是多靶点的用药，既有提高机体免疫功能的药物，兼有抗病毒的药物，还有抗感染，抗肿瘤的药物三效合用，早期艾滋病患者服用，可控制或逆转艾滋病的进展，中期患者服用能阻止免疫系统继续受损，并能恢复及增强免疫功能，晚期服用，能控制并发病的发展，诸药相协，达到治疗正祛邪的目的。

中医观点认为，艾滋病是“本虚标实”之证，整个病程是一个机体免疫逐

渐破坏的过程，是虚证，故此本发明的清热解毒之药是清热而不伤正气，故无削伐之品，达到扶正兼驱除邪之功。

具体实施方式

实施例一：

治疗艾滋病的中药制剂，所述药剂由下述原料按其重量比制备而成：

老鸛草	120—150
黃芪	120—150
龍葵	120—200
金銀花	120—200
木棉花	60—100
诃子	40—60
白花蛇舌草	80—150
石榴皮	40—60
糯稻根	150—200
菱角	80—150。

本发明制备片剂的方法如下：

取老鸛草、金銀花，加水，采用水蒸气蒸馏提挥发油 5 小时，蒸馏后的水溶液另器收集；挥发油用环糊精包合，备用；与上述提取过挥发油的药渣加水煎煮二次，第一次加 10 倍量水，第二次加 8 倍量水，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液与上述水溶液合并，浓缩至相对密度约为 1.30（50℃测量），加入环糊精的包合物，减压浓缩（65℃～75℃）至干，粉碎，加适量淀粉，混合均匀，用乙醇制粒，干燥（60℃以下），加 1% 的硬脂酸镁，压制成 1000 片即得。以上原料以克为重量单位，片剂规格为每片 0.4 克，相当于原生药量 1.79 克。

实施例二：

治疗艾滋病的中药制剂，所述药剂由下述原料按其重量比制备而成：

老鸛草	180
黃芪	180
龍葵	180
金銀花	180
木棉花	120
诃子	90
白花蛇舌草	180
石榴皮	90
糯稻根	300

菱角 180;

将上述原料使用与实施例一相同的方法制成片剂。

实施例三:

治疗艾滋病的中药制剂, 所述药剂由下述原料按其重量比制备而成:

老鸛草	120—150
黃芪	120—150
龍葵	120—200
金銀花	120—200
木棉花	60—100
诃子	40—60
白花蛇舌草	80—150
石榴皮	40—60
糯稻根	150—200
菱角	80—150
瓜蒌皮	40—60
柴胡	60—100
香薷	40—60
甘草	60—80
鸡血藤	120—150
红花	40—60
银杏叶	40—60
马齿苋	60—120
胡连	40—60
全蝎	28—40。

本发明制备片剂的方法如下:

以上二十味, 将全蝎粉碎成细粉; 取老鸛草、柴胡、香薷、金银花提取挥发油 5 小时, 蒸馏后的水溶液另器收集; 挥发油用环糊精包合, 备用; 石榴皮等其余 15 味, 与上述提取过挥发油的药渣加水煎煮二次, 第一次加 10 倍量水, 第二次加 8 倍量水, 每次 2 小时, 合并煎液, 滤过, 滤液与上述水溶液合并, 浓缩至相对密度约为 1.30 (50℃测量), 加入全蝎粉及环糊精的包合物, 减压浓缩 (65℃~75℃) 至干, 粉碎, 加适量淀粉, 混合均匀, 用乙醇制粒, 干燥 (60℃以下), 加 1% 的硬脂酸镁, 压制成 1000 片即得。以上原料以克为重量单位, 片剂规格为每片 0.4 克, 相当于原生药量 1.79 克。

实施例四

一种治疗艾滋病的中药片剂的加工方法, 以中草药老鸛草、金银花、瓜蒌

皮、柴胡、香薷、石榴皮、黄芪、甘草、木棉花、鸡血藤、红花、糯稻根、诃子、白花蛇舌草、菱角、银杏叶、马齿苋、胡黄连、龙葵、全蝎为原料，制作步骤如下：

A、将提挥发油的药材（老鹳草、柴胡、香薷、金银花）剪切成 2—5 厘米长，将细粉药材全蝎粉碎成细粉备用；

B、将提挥发油的药材，提油 5 小时，蒸馏后的水溶液另器收集；挥发油用环糊精包合，备用；

C、石榴皮等其余 15 味，与上述提取过挥发油的药渣加水煎煮二次，第一次加 10 倍量水，第二次加 8 倍量水，每次 2 小时，合并煎液，滤过（160—180 目），滤液与上述水溶液合并，浓缩至相对密度约为 1.30（50℃ 测量），加入全蝎粉及环糊精的包合物，减压浓缩（65℃—75℃）至干，粉碎，制成浸膏粉。

D、浸膏粉中加适量 16% 湿淀粉，混合均匀，加 95% 乙醇，过 16 目筛制粒，过 14 目筛整粒，干燥（60℃ 以下），加 1% 的硬脂酸镁，压制成 1000 片，包衣即得。

以上原料以克为重量单位，片剂规格为每片 0.4 克，相当于原生药量 1.79 克。

本发明的临床疗效观察：

本发明的片剂临床实验的名称是新血片，以下均采用该名称。

本发明的试验方法：

1、本试验采用随机双盲、安慰剂平行对照、多中心研究方法，试验治疗总疗程 6 个月。筛选合格的患者将随机接受新血片或安慰剂治疗，分别于 0 月、1 月、3 月和 6 月进行访视，以评价新血片治疗 HIV/AIDS 的有效性和安全性。

计划选择 176 例临床诊断为 HIV/AIDS 的患者，在 5 个中心完成。

2 受试者选择

2.1 诊断标准：美国 CDC1993 年修订的 HIV 感染分类及 AIDS 诊断标准。

2.2 纳入标准

- (1) 年龄在 18—65 周岁，男女不限；
- (2) HIV 抗体确证实验阳性（W.B）；
- (3) CD4 细胞计数为 100—400/ μ l（BD 公司的流式细胞检测仪）。

2.3 中断治疗/退出标准

- (1) 有严重不良反应，不能继续观察者；
- (2) 观察中，病情变化，必须改变治疗者；
- (3) 违背研究方案或服用禁忌药物者；
- (4) 违约或失访的病人。

2.4 给药方法

受试者将被随机分配接受 6 个月的试验组或对照组治疗。均为口服，每日三次，每次 8 片温水送服。忌食生冷、辛辣食物，饮酒后需间隔 2 小时服用，不能变更服用剂量。

3 疗效评价标准

3.1 主要有效性指标参数

CD4 细胞计数与基线差值绝对和相对变化值的比较。

3.2 次要疗效指标

- (1) HIV 病毒载量与基线比较的变化；
- (2) CD4/CD8 比值治疗前后变化；
- (3) 体重、临床症状得分治疗前后变化。

3.3 有效性评定标准

- (1) 有效：CD4 计数上升幅度大于 30%（含 30%）；
- (2) 无效：CD4 计数上升幅度小于 30%。

4 安全性评价

4.1 安全性观察指标

(1) 一般体检项目；(2) 血常规、尿常规；(3) 肝功能、肾功能；(4) 胸部 X 线片、心电图、腹部 B 超。

4.2 临床安全性评估

- (1) 不良事件发生率
- (2) 通过患者自发报告、研究者观察或通过非诱导的方式询问受试者有关不良事件情况，评价其临床安全性。

本发明的研究结果：

1 病例分布

本试验共入组患者 176 例随机分组，其中新血片组 88 例，安慰剂组 88 例；完成试验全部访视者 155 例，其中，新血片组 83 例，安慰剂组 72 例；172 例患者使用了研究药物并进行了至少一次安全性评价，进入安全性人群；171 例患者使用了研究药物并进行了至少一次有效性评价，进入 ITT 人群；155 例完成病例进入 PP 人群。ITT 为主要研究人群。

2. 人口学统计特征：见表 1。

表 1 入选患者人口学特征比较（ITT）

项目	新血片	安慰剂	检验统计量	P 值
性别 男	42 (48.28%)	36 (42.86%)	0.506 (卡方)	0.4769
女	45 (51.72%)	48 (57.14%)		
平均年龄(岁)	39.23	38.44	0.379 (F 值)	0.5390
平均身高(cm)	163.93	162.55	1.991 (F 值)	0.1601
平均体重(Kg)	58.91	56.67	3.545 (F 值)	0.0615

2 疗效评价

2.1 主要疗效指标分析结果

2.1.1 两组患者 CD4 细胞计数治疗前后变化：两组患者 CD4 细胞计数治疗前、治疗 1 个月、治疗 3 个月、治疗 6 个月变化情况比较，见表 2-1、2-2。

表 2-1 两组患者治疗前后 CD4 细胞计数变化比较 (个/mm³)

时间	ITT		PP	
	新血片	安慰剂	新血片	安慰剂
基线				
Mean	272.30	272.06	272.00	281.35
1个月				
Mean	292.68	294.60	292.67	299.74
3个月				
Mean	316.75	255.37	317.33	251.90
6个月				
Mean	345.15	251.60	347.10	248.50
6个月-基线				
Mean	72.85	-20.46	75.10	-32.85

表 2-2 两组患者治疗 6 个月时 CD4 计数变化差值的最小二乘均数 (LSMEANS) 和 95% 可信区间

指标	'分组' 水平及差值	ITT			PP		
		LSMean	95%CIL	95%CIU	LSMean	95%CIL	95%CIU
CD4数量变化	新血片	69.32	55.70	82.93	71.64	60.81	82.47
	安慰剂	-24.56	-38.66	-10.46	-37.38	-49.28	-25.48
	新血片 - 安慰剂	93.88	76.29	111.46	109.02	95.04	123.00

上述分析结果表明：治疗 6 个月后，新血片组 CD4 计数上升，安慰剂组 CD4 计数下降；协方差分析模型显示，CD4 数量变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以此模型为基础对两组差值进行估计，ITT 人群中新血片组上升 69.32，安慰剂组下降 24.56，以上结果显示，新血片组明显优于安慰剂组。

2.1.2 CD4 疗效比较：见表 3。

表 3 两组患者 CD4 疗效比较

时间	ITT		PP	
	新血片	安慰剂	新血片	安慰剂
1个月				
有效	15 (17.24%)	15 (17.86%)	14 (16.87%)	11 (15.28%)
3个月				
有效	25 (28.74%)	6 (7.14%)	24 (28.92%)	3 (4.17%)
6个月				
有效	44 (50.57%)	4 (1.76%)	43 (51.81%)	1 (1.39%)

注：有效：CD4 计数上升幅度大于 30%（含 30%）；无效：CD4 计数上升幅度小于 30%。

上述分析结果表明：治疗 6 个月后，疗效分级评定，新血片组有效率明显高于安慰剂组，两组疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 次要疗效指标分析结果

2.2.1 两组患者 HIV 病毒载量(log)变化比较：

两组患者 HIV 病毒载量(log)治疗前、治疗 1 个月、治疗 3 个月、治疗 6 个月变化比较，见表 4-1、4-2。

表 4-1 两组患者治疗前后 HIV 病毒载量(log)变化情况

时间	ITT		PP	
	新血片	安慰剂	新血片	安慰剂
基线				
Mean	4.22	4.28	4.20	4.25
1个月				
Mean	4.14	4.12	4.13	4.11
3个月				
Mean	4.27	4.26	4.27	4.26
6个月				
Mean	4.22	4.51	4.22	4.61
6个月-基线				
Mean	0.00	0.26	0.02	0.36

表 4-2 两组 6 个月时 HIV 病毒载量(log)变化差值的最小二乘均数 (LSMEANS) 和 95%可信区间

指标	‘分组’水平及差值	ITT			PP		
		LSMean	95%CI L	95%CI U	LSMean	95%CI L	95%CI U
变化值	新血片	-0.05	-0.20	0.09	-0.05	-0.19	0.10
	安慰剂	0.21	0.06	0.36	0.29	0.13	0.45
	新血片 - 安慰剂	-0.27	-0.45	-0.08	-0.34	-0.52	-0.15

上述分析结果表明：HIV 病毒载量(log) 治疗 6 个月后，新血片组 HIV 载量与治疗前相当，安慰剂组 HIV 载量上升，协方差分析模型显示，HIV 载量变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，以此模型为基础对两组差值进行估计，ITT 人群中新血片组下降 0.05，安慰剂组上升 0.21，新血片组优于安慰剂组。

3.2.2 两组患者 CD4 / CD8 比值变化比较：

治疗 6 个月后，新血片组 CD4 / CD8 比值增加，安慰剂组 CD4 / CD8 比值降低，协方差分析模型显示，CD4 / CD8 比值变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，新血片组优于安慰剂组。

3.2.3 临床症状总评分、体重、腹泻、食欲不振、乏力、脱发及功能分级得分及其变化情况:

临床症状总评分:新血片组打分下降,安慰剂组打分上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。

体重:新血片组体重增加,安慰剂组体重降低。新血片组优于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

单项临床症状:新血片组患者腹泻、食欲不振、乏力、脱发、功能分级等各项临床症状明显改善,与安慰剂组比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

4 安全性评价

对发生不良事件的病人进行病情分析,结果表明:治疗组发生的不良事件并不均与药物副作用有关。经讨论判断治疗组中:一例服药后出现恶心、消化不良,考虑和服用药物有关;失眠1例,以往病程中未出现,服药2个月时发生,轻度,能坚持服药,可能与药物相关。

对受试者治疗前后进行肝功能、肾功能、血常规、心电图等检查,新血片对受试者的心、肝、肾功能及血常规均无明显影响。表明新血片具有较好的安全性。

结论:

采用随机双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究评价新血片治疗HIV/AIDS的有效性和安全性,临床研究结果显示新血片有显著提高CD4细胞计数的作用,同时可显著改善艾滋病患者临床症状,使患者体重增加,CD4/CD8比值增加,有可能延缓HIV病毒复制。临床试验中未见明显毒副作用。